



mTORC2 links growth factor signaling with epigenetic regulation of iron metabolism in glioblastoma

著者名	原地 美緒
発行年	2020-03-23
URL	http://doi.org/10.20780/00032710

学 位 論 文 の 要 約

mTORC2 links growth factor signaling with epigenetic regulation of iron metabolism in glioblastoma(神経膠芽腫において mTORC2 シグナルはエピジェネティックな変化を介して鉄代謝を制御する)

東京女子医科大学大学院
形態学系専攻病理学・病態神経科学分野
(指導：柴田亮行教授) ⑨
原地 美緒

Journal of Biological Chemistry (2019 年 11 月受理) に掲載予定 (in press)

【目 的】

近年、がんの病態において、エピジェネティクス異常 (DNA メチル化、ヒストン修飾の異常亢進または低下) の重要性が指摘されており、診断および治療に向けた応用が期待されている。しかしながら、がん細胞におけるエピジェネティクス変化の制御機構はいまだ不明な点が多く、十分な臨床応用にまでは至っていない。我々はこれまでに、神経膠芽腫に代表される悪性脳腫瘍において、**mammalian target of rapamycin (mTOR) 複合体 2 (mTORC2)** が環境に応じた代謝変化を制御し、腫瘍細胞の増殖や治療抵抗性に寄与していることを報告してきた。そこで本研究では、**mTORC2** による代謝の活性化が、エピジェネティクス変化を誘導し、がん細胞の悪性化へ繋がる制御機構を明らかにすることで、エピジェネティクスへ介入する新規治療へと繋がり得る可能性を検討した。

【対象および方法】

EGFR (epidermal growth factor receptor) 変異体 (EGFRvIII) の導入により **mTORC2** が活性化された膠芽腫培養細胞株 (**U87-EGFRvIII**)、ラット脳腫瘍モデル、およびヒト膠芽腫サンプルを用いて、組織化学的手法および分子生物学的手法により、**mTORC2** がエピジェネティクス変化を誘導する可能性を検討し

た。続いて、ChIP-seq や RNA-seq に基づく網羅的解析により、エピジェネティクス変化により制御される遺伝子群を探索し、その機能解析を行った。

【結 果】

EGFR や mTORC2 が活性化している膠芽腫組織および動物モデルでは、正常脳組織と比較して、エピジェネティクス変化の一つであるヒストンアセチル化 (H3K9ac、H3K18ac、H3K27ac) が有意に亢進していた。細胞株を用いた in vitro 解析の結果、mTORC2 によるヒストンアセチル化の亢進は、グルコース代謝の亢進およびヒストン修飾酵素 (PDH、class IIa HDAC) の制御を介したものであることが分かった。続いて、mTORC2 により惹起されたヒストンアセチル化により発現が制御される遺伝子群を網羅的に解析したところ、鉄代謝に関連する遺伝子発現が有意に亢進し、腫瘍細胞の生存へ寄与する、全く新しい病態が明らかとなった。

【考 察】

我々はこれまでに mTORC2 が、がんの hallmark の一つである細胞内代謝の変化 (metabolic reprogramming) を制御することを見出してきたが、本研究により、mTORC2 がこうした代謝変化を介し、エピジェネティクス変化 (ヒストンアセチル化) においても重要な制御因子として働くことが示された。また、がん細胞では正常細胞と異なり、エピジェネティクス機構を介することで、鉄代謝が自律的に制御されている可能性があると同時に、エピジェネティクスおよび鉄代謝への介入が悪性脳腫瘍の新規治療戦略となり得る可能性が示唆される。

【結 論】

悪性脳腫瘍では、mTORC2 がエピジェネティックな変化を介して鉄代謝を制御し、腫瘍細胞の生存へと繋がっている。